

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 48

DU
SOUFRE COLLOÏDAL
DANS LE TRAITEMENT DE
L'INTOXICATION MERCURIELLE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 9 Décembre 1932

PAR

Émile-Henri-Raoul ESTRADE

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à BREST (Finistère), le 9 février 1907.

Examineurs de la Thèse	}	MM. CARLES, professeur.....	Président.
		PETGES, professeur.....	
		DAMADE, agrégé.....	Juges.
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 48

DU

SOUFRE COLLOÏDAL

DANS LE TRAITEMENT DE

L'INTOXICATION MERCURIELLE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 9 Décembre 1932

PAR

Émile-Henri-Raoul ESTRADE

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à BREST (Finistère), le 9 février 1907.

Examineurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur.....	Président.
PETGES, professeur	Juges.
DAMADE, agrégé	
JOULIA, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DÉLMAS, SUCCESEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirur. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale), MURATET (Anatomie pathologique), GOLSE (Pharmacie).

LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.....	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			
id.....	Clinique dentaire.....		

MM. { CABANNES (en congé).
BEAUVIEUX (chargé).
N.
GOURDON.
DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE — A MA MERE

Je vous dois tout : une jeunesse heureuse, mon diplôme de docteur en médecine. Votre vie, qui n'eut qu'un but : le bonheur de vos enfants, est pour nous un bel exemple de bonté, de devoir et d'honneur que je m'efforcerai toujours de suivre.

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance infinies, je vous dédie ce bien modeste ouvrage.

A MA FEMME

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MES SOEURS ET A MES FRERES

A vous tous qui avez été mes compagnons de jeunesse, qui figurez dans tant d'excellents souvenirs, je dédie ma thèse, gage de mon amour fraternel.

A MA TANTE

MADemoiselle MARIE POIRRIER

Tu fus pour nous une seconde mère, aussi indulgente que bonne. Reçois ici le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA BELLE-SOEUR

A MON BEAU-FRERE

A MES NIECES

A MA TANTE ET A MON ONCLE
MADAME ET MONSIEUR EMILE ESTRADE

En souvenir affectueux de l'intérêt
toujours témoigné.

A LA FAMILLE DE MA FEMME

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES ANCIENS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE L'ECOLE ANNEXE DE BREST

A MONSIEUR LE DOCTEUR LUCAS

*Médecin en chef de 1^{re} classe de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE CANN

*Médecin principal de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur,*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ DAVID-CHAUSSE

Ancien Chef de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES COLONIES

A MESSIEURS LES DOCTEURS

A. CHALLIER, J. LAHONTAN, J. MONS

En témoignage de l'amitié qui nous
unit depuis notre entrée à l'Ecole du
Service de Santé de la Marine.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS LEURET

*Médecin des Hôpitaux de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,*

Témoignage de notre reconnaissance
pour la cordiale bienveillance et les
bons conseils qu'il nous a prodigués
pendant l'exécution de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDERODIAS

*Professeur de Clinique d'accouchements
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Accoucheur des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous fait le grand honneur de
présider cette thèse, dont il nous a ins-
piré le sujet.

Nous l'assurons de toute notre recon-
naissance pour son affabilité, ses leçons,
ses conseils.

DU SOUFRE COLLOÏDAL

DANS LE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION MERCURIELLE

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

Le soufre colloïdal jouit de propriétés multiples, au point de vue médical; c'est un puissant modificateur de la nutrition générale, des voies respiratoires et digestives; c'est un agent actif, vivant, des travaux organiques; c'est lui qui empêche de précipiter toutes sortes de sels; c'est lui qui redissout les cristaux variés, élaborés par les lithiasiques; c'est lui encore qui intervient pour empêcher les oxydations pathologiques. En même temps, c'est un antiseptique de premier ordre.

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE DU SOUFRE EN THERAPEUTIQUE

I. — Le soufre en nature.

Les diverses applications du soufre et de ses composés, étaient bien connues et appréciées des anciens; de là vient peut-être le qualificatif de « theion » (θεῖον, divin), que lui appliquèrent les Grecs dans l'antiquité. De temps immémorial, en effet, on a brûlé du soufre dans les épidémies et pour désinfecter les maisons et les hardes.

Homère nous montre Ulysse purifiant sa demeure et Achille sa coupe à l'aide de soufre brûlé; Pline et Dioscoride le conseillent aux phtisiques, Galien les envoie respirer l'air sulfureux des volcans de Sicile.

Peu à peu l'empirisme a consacré l'emploi des eaux minérales sulfureuses contre les maladies de poitrine, les affections rhumatismales, les dermatoses, les intoxications.

C'est dans le chapitre des intoxications, principalement de l'intoxication par le mercure, que les propriétés thérapeutiques du soufre vont être appréciées des médecins.

Depuis l'introduction du mercure dans le traitement de la syphilis, le gros souci fut toujours d'éviter ces accidents d'hydrargyrisme dont les auteurs du xvi^e siècle nous ont laissé des tableaux si impressionnants.

Le mercure connut tour à tour des périodes de faveur et de disgrâce; de faveur : son efficacité contre le mal syphilitique parut aussitôt indéniable; de disgrâce : tout le monde s'étant ému, non sans raison, des accidents que son emploi provoqua lors de son entrée dans le domaine thérapeutique. Il suffit de lire quelques descriptions de ces malheureux syphi-

litiques après le « passage à la casserole » pour comprendre combien ces accidents purent être redoutés, et ne pas s'étonner qu'un édit royal vînt mettre un terme à son emploi immodéré.

Voici, par exemple, le tableau que fait Ulrich de Hutten de ces malheureux :

« Les choses en venaient au point que les malades, ayant les dents ébranlées, ne pouvaient pas s'en servir. Comme leur bouche n'était plus qu'un ulcère puant, leur estomac affaibli, ils ne pouvaient tolérer aucune boisson; ils étaient saisis d'un tremblement aux mains, aux pieds et par tout le corps. J'en ai vu plusieurs mourir au milieu du traitement. Très peu ont recouvré la santé, encore ce n'a été qu'après les dangers, les souffrances et les maux dont j'ai parlé. »

Après quelques années de bannissement, le mercure réapparaît, mais cette fois on en use avec prudence : les doses employées sont bien faibles; et à ces doses les résultats dans le traitement du mal vénitien ne sont pas toujours très satisfaisants.

Bien plus tard, afin d'administrer des doses plus fortes de mercure, les auteurs prescrivent en même temps à leurs malades des préparations soufrées : fleur de soufre, miel soufré, eaux sulfureuses, bains sulfureux : médicaments qui furent encore, jusqu'à ces derniers temps, le véritable traitement de l'hydrargyrisme.

On arrive ainsi à considérer le soufre comme l'adjuvant précieux du traitement mercuriel, dont il facilite la tolérance et permet l'intensification dans les cas graves ou rebelles.

II. — Eaux minérales sulfureuses.

Au siècle dernier et même au début de ce siècle, nous voyons la médication sulfurée, prescrite surtout sous forme d'eaux minérales sulfureuses, prendre pour ce motif une grande importance en syphiligraphie.

Les cures renommées d'Aix-la-Chapelle, d'Aix en Savoie, de Luchon, de Barèges, etc., combinaient les frictions mercurielles à la cure sulfureuse en bains et boisson, et permettaient de faire supporter sans danger 15 à 20 grammes d'onguent mercuriel chaque jour. Des tabétiques longuement traités ont pu ainsi tolérer près de 10 grammes d'onguent chaque jour pendant trois à quatre mois, sans qu'ils aient présenté les moindres accidents d'hydrargyrisme. Depuis l'entrée des injections intraveineuses dans la pratique courante, nous avons vu les malades supporter aisément aux eaux de Luchon et d'Uriage des injections de 6 centigrammes de benzoate ou de biiodure de mercure, de 2 à 3 centigrammes de cyanure de mercure tous les jours.

Le soufre, sous la forme d'eaux sulfureuses naturelles, est donc capable d'augmenter, d'une façon bien appréciable, la tolérance de l'organisme pour le mercure.

Mais ces cures sulfureuses ne sont pas possibles pour bien des malades, aussi certains auteurs cherchèrent-ils une autre forme d'administration de soufre susceptible de donner d'aussi bons résultats.

III. — Apparition du soufre colloïdal en thérapeutique.

SES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES.

Tous les heureux effets attendus de la médication par le soufre libre ne peuvent être obtenus qu'à une seule condition, mais celle-là primordiale : que le soufre administré puisse entrer facilement et totalement en réaction. Or, pour qu'un corps réagisse, il doit se présenter à l'état dissous : « *Corpora non agunt, nisi soluta.* »

Il est regrettable que toutes les variétés classiques de soufre soient insolubles dans l'eau; il faut donc avouer que, jusqu'à ces derniers temps, on ne savait pas utiliser régulièrement le soufre sous une forme autre que les eaux minérales sulfureuses, faute de pouvoir en libérer les molécules

par la dissolution. Sans doute, faut-il voir ici, la cause des difficultés et des irrégularités d'action qui ont nui à la réputation thérapeutique des anciennes variétés de soufre.

Aujourd'hui la difficulté est surmontée, non pas au moyen d'une dissolution véritable, mais en amenant le soufre à l'état de solution colloïdale, c'est-à-dire en le pulvérisant en une myriade de granules, d'une finesse extraordinaire, ultra-microscopique; ce procédé permet de multiplier de façon considérable la surface de contact avec les substances à sulfer, par suite de l'extrême petitesse des granules.

Le soufre colloïdal permet donc d'administrer ce médicament sous une forme extrêmement divisée et propice aux réactions, toujours semblable à elle-même, d'activité constante et rigoureusement dosée.

Ainsi, selon toute prévision, la plupart de ces actions si remarquables des eaux sulfureuses fortes sur l'organisme se trouvèrent réalisées très simplement par l'injection de soufre colloïdal. Pour le syphilitique, le soufre colloïdal réaliserait tout à fait, à beaucoup d'égards, la station sulfurée à domicile.

Le soufre, sous cette forme, jouirait, en plus de ses qualités particulières, d'une propriété spéciale, très importante, due à son état colloïdal. On sait, en effet, que les granules des solutions colloïdales sont dans un état physique particulier, possédant des charges électriques spéciales, qui leur confère une action excitatrice et catalytique remarquable des réactions vitales. Le soufre colloïdal qui est encore destiné à prendre sa place naturelle dans la structure même de l'organisme, joint à son pouvoir catalytique un rôle spécifique et trophique qui en fait un agent de reconstitution de premier ordre.

Ces dernières propriétés du soufre sont maintenant bien reconnues depuis les remarquables études qu'en ont faites Lœper, Bory et Wahram.

Le soufre, en effet, fait partie intégrante de chaque molécule albuminoïde du corps humain, sa présence est aussi

indispensable à la vie que celle du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote. La proportion de soufre, variable avec chaque espèce cellulaire, est habituellement comprise entre 1 p. 100 et 5 p. 100. Le muscle en renferme 1,10 p. 100; le foie, 0,91 p. 100 (Lœper et Lesure); le cœur, 0,80 p. 100; le cerveau, 0,57 p. 100 (Lemaitte); la surrénale, 1,10 p. 100 (Lœper); la kératine du tissu nerveux, 2,25 p. 100; la kératine des cheveux, 5 p. 100; le cristallin, 0,80 à 1,27 p. 100, etc.

Le soufre existe en outre dans toutes les albumines du sang, celle du sérum, celle des leucocytes, dans la globuline des hématies, etc.

Mais le soufre ne joue pas dans la vie cellulaire un simple rôle statique de construction, son principal rôle est beaucoup plus actif : c'est un rôle fonctionnel dynamique. Le soufre, en effet, existe dans la plupart des matières protéiques sous la forme d'un noyau sulfuré, représenté par la cystine et la cystéine. La cystéine est un acide aminé qui se fait remarquer par l'adjonction d'un atome de soufre à la molécule sensiblement double de la précédente qui est la cystine.

La cystine est donc la première oxydation de la partie sulfurée de la molécule albuminoïde après le dédoublement de celle-ci, mais elle peut reprendre par adjonction d'hydrogène la forme cystéine et ainsi se trouve constitué un système réversible : cystine-cystéine, dont l'importance biologique est considérable dans les phénomènes d'oxydo-réduction, les réactions d'oxydation, qui sont à la base même de la vie, étant subordonnées aux réactions de réduction. En outre, depuis déjà longtemps, des savants ont montré qu'un grand nombre de tissus animaux, en particulier ceux qui prennent une part très active dans l'économie, comme le tissu hépatique, celui des muscles striés, ont la propriété de réduire le soufre en H^2S ; cette réaction se ferait grâce à un corps spécial capable d'hydrogéner le soufre, même à froid : le « philothion ».

D'autre part, Lœper a beaucoup insisté sur la fonction

thiopexique du foie; il a montré que le soufre entrait dans la constitution de certains sels biliaires et que le foie était capable de le combiner à l'indol, au phénol, au scatol venus de l'intestin, pour en faire des éléments sulfo-conjugués, moins nocifs et destinés à s'éliminer par l'urine.

Il n'est pas de notre compétence d'entrer dans le mécanisme si complexe et si délicat de toutes ces réactions biologiques, mais ce léger aperçu nous permet d'entrevoir la place qu'occupe le soufre dans les échanges biologiques.

IV. — Soufre colloïdal et Mercure en syphiligraphie.

(PETITES INTOXICATIONS MERCURIELLES.)

Depuis 1913-1914, plusieurs auteurs soulignèrent l'efficacité du soufre colloïdal pour prévenir et guérir les accidents d'hydrargyrisme dans le traitement de la syphilis. Relatons à ce sujet les observations suivantes, publiées à cette époque par le docteur Bouveyron. Elles nous semblent suffisamment édifiantes sur la valeur de ce médicament.

OBSERVATION I.

Glossite et stomatite intenses guéries en huit jours.

7 février : Homme de 27 ans, syphilitique depuis un an et demi, soigné en dernier lieu par un pharmacien. Stomatite depuis quatre semaines. Actuellement gencives très tuméfiées; inflammation surtout marquée sur le bord gauche de la langue, qui est également végétant et recouvert de plaques diphtéroïdes.

Liqueur de soufre colloïdal : 2 cuillerées par jour.

9 février : Plaques diphtéroïdes encore persistantes sur le bord gauche de la langue. A la suite de chaque ingestion de la liqueur, ptyalisme et sensation de chaleur dans la cavité buccale, qui persiste chaque fois pendant une heure environ.

11 février : Gencives en bon état, peu sensibles. Les plaques

diphthéroïdes du bord gauche de la langue sont aplanies et se confondent presque avec le tissu sain.

15 février : Le malade sort complètement guéri après huit jours de traitement.

OBSERVATION II.

Chez un syphiliphobe, durée comparée d'une première stomatite mercurielle très grave, traitée par le soufre colloïdal et d'une deuxième traitée sans soufre.

D..., homme de 55 ans, syphilitique depuis l'âge de 22 ans, pendant trente-trois ans se soigne dans une foule de dispensaires, et va lui-même chez des pharmaciens chercher des pilules de Ricord qu'on lui donne sans ordonnance.

Le 7 novembre surviennent de l'inflammation buccale et de la salivation.

Le 17 novembre, il entre avec une stomatite formidable, sialorrhée permanente, fétidité de l'haleine, langue à bords ulcérés, gonflement énorme des gencives, la pression sur les gencives fait sourdre du pus. La denture elle-même est cependant excellente.

Thionhydrol : deux cuillerées par jour; amélioration lente, mais régulière.

Le 8 décembre, stomatite très améliorée. Pourtant le malade se soigne très mal et ne se nettoie pas les dents.

Sorti guéri le 12 janvier 1914, le malade revient le 7 février avec de semblables mais moins graves accidents de stomatite mercurielle, lesquels cette fois n'ont pas été traités par le soufre colloïdal et ont duré beaucoup plus longtemps. En effet, à la date du 22 avril, le malade est encore en traitement pour cette deuxième stomatite.

OBSERVATION III.

Salivation et douleurs gingivales disparaissant malgré l'injection de doses mercurielles doubles.

A..., femme de 47 ans, un peu cachectique, syphilitique depuis un an et demi. Depuis octobre a reçu environ 50 injections intra-

veineuses de cyanure de Hg de 1 centigramme faites trois fois par semaine et donnant souvent de la salivation. Dents en bon état.

Le 30 janvier : La malade se plaint de salivation et de douleurs des gencives; malgré ces symptômes, on élève l'injection de cyanure de mercure à 1 cg. 25, mais on donne par jour deux cuillerées de liqueur de soufre colloïdal.

Le 2 février : Injection de 1 centigramme de cyanure de mercure. La salivation disparaît.

Le 4 février : Injection de 1 cg. 50 La salivation n'a pas reparu.

Le 6 février : Injection de 1 cg. 75.

Le 9 février : Injection de 2 centigrammes de cyanure de mercure.

Le 3 mars : La malade a reçu régulièrement 2 centigrammes trois fois par semaine, tout en prenant le soufre colloïdal.

Pas de salivation, pas d'anémie, la malade n'est pas du tout déprimée par le traitement mercuriel intensif qu'elle a reçu.

OBSERVATION IV.

Gingivite et salivation disparaissant malgré l'injection de doses mercurielles doubles.

V..., fille de 21 ans, syphilitique, héréditaire avec arrêt de développement général, triade d'Hutchinson, nez effondré. Depuis le 15 décembre, a reçu environ 15 injections intraveineuses de cyanure de mercure à 1 centigramme, qui produisent de l'intolérance.

4 février : Gingivite érythémateuse, salivation, malgré cela on injecte 1 cg. 30 et on prescrit deux cuillerées par jour de liqueur de soufre colloïdal.

9 février : Pas de stomatite. L'injection est portée à 2 centigrammes.

28 février : Les injections de cyanure de mercure à 2 centigrammes ont été continuées un jour sur deux en même temps que le thionhydrol.

Pas de salivation, de stomatite ni d'anémie.

5 mars : Les injections à 2 centigrammes ont été continuées.

Pas de salivation ni de stomatite.

Ces observations sur les résultats bienfaisants du soufre colloïdal dans le traitement d'accidents d'hydrargyrisme, ne sont pas isolées dans la littérature médicale.

A la même époque, le Docteur Braun relevait à l'hôpital Broca, dans le service du Professeur Hudelo, une autre série fort intéressante.

Il s'agit, cette fois, non plus de stomatites, mais d'accidents intestinaux : coliques, épreintes, diarrhées souvent sanguinolentes.

Un certain nombre de syphilitiques traités par le cyanure mercurique en injections intraveineuses éprouvaient ces accidents dès les premières injections. Ils furent soumis au traitement par le thionhydrol (soufre colloïdal), en même temps qu'on suspendait pour quelques jours les injections mercurielles. Dès la disparition d'ailleurs rapide des accidents, on reprenait le traitement hydrargyrique tout en continuant l'administration du soufre. Avec cet adjuvant aucun nouvel accident ne se déclarait plus.

Voici quelques observations du Docteur Braun, publiées à ce sujet :

OBSERVATION V.

G... (Georges), mai 1914.

Traitement par injections intraveineuses de cyanure mercurique (1 cg.) et de novarséno-benzol simultanément.

A la deuxième piqure : coliques avec diarrhée sanguinolente qui persiste trois jours.

Deux cuillerées à soupe de thionhydrol (liqueur de soufre colloïdal) par jour; en même temps on reprend les injections quotidiennes de cyanure qui, cette fois, sont parfaitement supportées.

OBSERVATION VI.

Douleurs et diarrhées hydrargyriques. — Arrêt des accidents par le soufre colloïdal, qui permet de reprendre le traitement sans accidents.

B... (Pierre). Traitement par injections intraveineuses quotidiennes de 1 centigramme de cyanure mercurique. 3 injections les

23, 24 et 25 mai. A la troisième piqûre, le malade ressent des douleurs dans le bas-ventre, des épreintes et de la diarrhée qui persistent vingt-quatre heures.

On suspend le traitement mercuriel pendant trois jours, et on administre au malade, non seulement de l'élixir parégorique, mais du soufre colloïdal : deux cuillerées à soupe de thionhydrol par jour, aux repas principaux : (0 g. 40 par jour). Les accidents disparaissent entièrement.

Le 29 mai, on reprend quotidiennement l'injection du cyanure mercurique; le 4 juin le malade a reçu déjà sept piqûres à 1 centigramme sans aucune espèce d'accident.

OBSERVATION VII.

Coliques violentes et stomatites. — Disparition des accidents sous l'action du soufre colloïdal qui permet de poursuivre le traitement.

K... (Marie), 38 ans. Reçoit le 16 mai une première injection intraveineuse de 1 centigramme de cyanure de mercure. A la deuxième piqûre (17 mai) stomatite, coliques violentes avec épreintes et traces de sang. On cesse les injections mercurielles, et on traite la malade pendant quatre jours par le soufre colloïdal : deux cuillerées à soupe de thionhydrol par jour, aux principaux repas (0 g. 40 par jour). Au bout de quatre jours, on reprend, tout en continuant l'administration de soufre, l'injection du cyanure, qui est alors parfaitement supportée; après 10 nouvelles injections de 1 centigramme, à des jours consécutifs, on n'a encore observé aucun accident.

OBSERVATION VIII.

Violentes coliques disparaissant sous l'influence du soufre colloïdal; reprise du traitement hydrargyrique sans accidents.

B... (Claire), femme, enceinte de cinq mois. Le traitement par les injections de cyanure mercurique à 1 centigramme détermine

de violentes coliques. On donne alors le thionhydrol à raison de une cuillerée à soupe deux fois par jour (aux repas) : les coliques disparaissent.

On reprend alors le traitement hydrargyrique tout en continuant le soufre. Série de 15 piqûres à 1 centigramme, sans aucun inconvénient.

OBSERVATION IX.

Injection de cyanure mercurique très mal supportées; avec l'adjuvance du soufre colloïdal, le traitement est parfaitement toléré.

B..., femme syphilitique, traitée par des injections intraveineuses de 1 cg. 50 de cyanure de mercure tous les deux jours; elle supporte très mal les injections colique, diarrhée. On lui donne une cuillerée à soupe de thionhydrol après chaque injection, et dès lors elle supporte parfaitement le traitement mercuriel.

V. — Le sulfhydrargyre.

Dans le même ordre d'idées, rappelons les travaux de Lœper, Bergeron et Vahram en 1916 et 1917, sur l'association du soufre et du mercure colloïdal en injections intraveineuses : le « sulfhydrargyre », qui a donné à ces auteurs des résultats très intéressants et pour des doses minimales. La très faible toxicité de ce produit, son action curative effective, ses propriétés stérilisantes, en feraient une forme médicamenteuse supérieure aux diverses préparations mercurielles connues pour le traitement de la syphilis.

Toutes ces observations, tous ces travaux nous montrent l'importance que l'on attachait au soufre, sous sa forme colloïdale, pour neutraliser la toxicité du mercure dans l'organisme. Et le Docteur Bouveyron pouvait conclure sa publication dans les termes suivants :

« 1° La mercurialisation étant suspendue, les stomatites bénignes guérissent rapidement sous l'influence du soufre

colloïdal, et les stomatites graves ont leur durée notablement abrégée.

» Notons incidemment que, surtout dans les stomatites graves, les sujets peuvent éprouver, après chaque ingestion de liqueur, une sensation de chaleur buccale, quelquefois avec ptyalisme léger, qui commence un certain temps après l'ingestion et dure plus ou moins longtemps, suivant, mais non rigoureusement, la gravité de la stomatite.

» 2° La mercurialisation étant continuée aux doses qui ont déjà produit des accidents hydrargyriques, le soufre colloïdal fait disparaître habituellement ces accidents, pourvu toutefois qu'il n'y ait pas des conditions dentaires et constitutionnelles spécialement défavorables, et que les doses n'aient pas été anormalement élevées.

» 3° Chez les malades ordinaires et même chez des vieillards ou des sujets déprimés, le soufre colloïdal prévient ou arrête habituellement les accidents d'hydrargyrisme, alors même qu'on porte peu à peu l'administration de mercure à des doses anormalement élevées, par exemple en injectant tous les deux jours, dans les veines, 2 cg. 30 de cyanure mercurique chez les hommes et 2 centigrammes chez les femmes durant un mois.

» 4° Loin de neutraliser l'activité thérapeutique du mercure, l'adjuvance du soufre colloïdal au traitement mercuriel intensif produit, au contraire, des résultats thérapeutiques excellents. Plusieurs vieillards atteints de syphilides cutanées tertiaires des plus infiltrées, des plus étendues, et des plus déformantes, ont été blanchis en trois semaines, un mois, par ce seul traitement. »

CHAPITRE II

LE SOUFRE COLLOIDAL DANS LES CAS D'HYDRARGYRISME AIGU

Depuis une dizaine d'années, l'arsenic et le bismuth se substituant de plus en plus, et chaque jour avec un succès grandissant, au mercure et à ses sels, les accidents d'hydrargyrisme dans le traitement de la syphilis tendirent à disparaître, et par là-même, à faire oublier les qualités si précieuses du soufre colloïdal comme antidote du mercure et de ses sels.

Toutefois, les cas d'hydrargyrisme, bien que moins fréquents, ne sont pas encore tellement rares. En plus des observations aujourd'hui isolées d'intoxication par des doses trop élevées ou chez des malades trop susceptibles à ce médicament dans le traitement de la syphilis, le mercure peut entraîner des accidents aigus, dans bien d'autres circonstances : empoisonnement ou méprises, tentatives de suicide par absorption de sublimé ou de calomel, celles-ci relativement fréquentes. On a relaté également quelques cas d'hydrargyrisme après obturation dentaire par certains amalgames. Mais c'est surtout dans les lavages de plaies étendues, et d'injections intra-utérines, après avortement clandestin, ou dans le but de le provoquer, par du sublimé ou du cyanure de mercure, que nous voyons encore assez fréquemment des cas d'hydrargyrisme aigu. Il n'y a encore qu'une vingtaine d'années, on observait assez souvent des cas d'intoxication par le mercure, dans le domaine de l'obstétrique et de la gynécologie.

Ne prescrivait-on pas, en effet, après les accouchements ou dans les métrites, systématiquement des injections à base de sublimé ou de cyanure de mercure ?

On comprend qu'après l'accouchement, en particulier, il pouvait se faire une absorption en masse de ces sels de mercure, causant bien souvent des accidents très sérieux, parfois mortels.

Dans ces intoxications aiguës après absorption de doses massives de mercure par l'organisme, le soufre colloïdal se montre également comme un excellent médicament.

I. — Observations cliniques.

M. le Professeur Carles a bien voulu nous faire l'honneur de nous communiquer, à ce sujet, les quelques observations qui suivent de malades traités dans son service. Ici encore nous pouvons apprécier la valeur de ce bon antidote du mercure : le soufre colloïdal.

OBSERVATION I.

B., (Jeanne), 33 ans, entre le 22 novembre 1930, salle 5, lit 3, pour une intoxication mercurielle survenue à la suite d'injections intraveineuses d'un sel de mercure.

Il y a deux ans, cette malade était allée consulter M. le Professeur Teulière pour son œil droit (il s'agissait probablement d'un iritis). Une prise de sang est aussitôt pratiquée et donne une réaction de Wassermann positive. La malade est alors adressée au dispensaire où elle suit un traitement au cyanure de Hg. Au bout de trois mois, son œil droit est guéri. On continue néanmoins le traitement mercuriel. Malgré le traitement, l'œil gauche se prend à son tour; la cure de cyanure de Hg est alors intensifiée et c'est à la suite de ces injections répétées que les symptômes d'une intoxication mercurielle aiguë font leur apparition.

Le 10 novembre, la malade est prise d'une violente céphalée et

de vomissements; les jours suivants, ces symptômes continuent, s'accroissant par moment, et en même temps la malade éprouve dans la bouche une sensation très désagréable qui l'empêche de s'alimenter. Une grande lassitude générale l'oblige à s'aliter, et le 22 elle se décide à entrer à l'hôpital.

Avec les symptômes que nous venons d'énumérer, la malade présente ceux d'une néphrite aiguë. Jusqu'au 30, la température va osciller entre 38 degrés et 38°6. Une analyse d'urine pratiquée le 24 décèle 0 g. 40 d'albumine, des hématies, des leucocytes, des cellules épithéliales.

Le même jour, une analyse de sang donne les résultats suivants :

Hématies : 3.460.000;

Leucocytes : 6.000.

Du 23 novembre au 8 décembre, la malade est traitée par des injections intramusculaires de soufre colloïdal, 1 ampoule par jour.

La malade qui, les 22 et 23, présentait de l'anurie, urine le 24 300 grammes, quantité qui va sensiblement se mettre à croître, sous l'influence du traitement probablement, pour arriver le 7 décembre à 900 grammes.

La tension artérielle qui était le 22 : 10-6-4, passe le 25 à 11,5-5-2,5. Enfin, une nouvelle analyse de sang pratiquée le 3 décembre donne une augmentation très nette des hématies et des leucocytes :

Hématies : 4.100.000;

Leucocytes : 7.600.

Peu à peu tous les symptômes de l'intoxication s'amendent, sous la seule influence du soufre colloïdal, la néphrite, qui a duré trois semaines, disparaît, et la malade quitte l'hôpital, le 17 décembre, complètement guérie.

OBSERVATION II.

(Observation publiée par le Professeur Jacques CARLES et le Docteur François LEURET, Médecins des hôpitaux de Bordeaux, *Bulletin de thérapeutique*, 1931.)

Mlle G... (Jeanne), 19 ans, entre le 31 octobre 1930, salle 5, à l'hôpital Saint-André, dans le service de M. le Professeur Carles.

Elle est envoyée par son médecin avec le diagnostic de néphrite aiguë; elle est, en effet, complètement anurique depuis la veille. Un dosage d'urée dans le sang décèle 2 g. 85 d'azotémie.

La malade, très réticente, répondant très mal, fuyant l'interrogatoire, raconte, pressée de questions, que, vers le 15 octobre, constatant un retard dans ses règles, elle a avalé 6 pilules de Gossypiol (chacune contenant 20 centigrammes d'extrait de semences de cotonnier, *gossypium herbaceum*). Dans les jours qui suivent, elle présente des phénomènes d'intolérance qu'elle rapporte à ce médicament : douleurs intenses au creux épigastrique, vomissements incoercibles, diarrhée sanglante. Mais, une dizaine de jours après, vers le 25 octobre, apparaît une métrorragie, et le lendemain même s'installe une anurie progressive qui rapidement devient complète.

Le 31 octobre : Le facies est très pâle et exprime la fatigue et l'angoisse, yeux cernés, éruption de vésicules d'herpès autour de la bouche. Pas de température. Pouls à 104, bien frappé, régulier. La malade refuse de parler.

A l'examen : légère sensibilité des deux régions lombaires, un peu de sensibilité également, au-dessus de la région pubienne. Le toucher vaginal relève la présence d'un utérus augmenté de volume, douloureux, dépassant la symphyse pubienne de deux travers de doigt. Le col est très mou, béant, et le doigt pénètre facilement dans le canal cervical. Le toucher provoque l'issue de lochies sanglantes et fétides. La muqueuse buccale est rouge, sans ulcération, mais l'haleine est fétide.

Le 1^{er} novembre : La malade a eu une nuit calme; mais elle n'a pas uriné une goutte. Un cathétérisme vésical ramène 2 cc. d'urines sanglantes où un examen cystologique montre des cylindres hyalins et granuleux.

Traitement. — Diète hydrique (eau distillée lactosée). Sérum glucosé à la Murphy. Révulsion lombaire.

Le 2 novembre : Etat stationnaire; la malade a émis 50 cc. d'urines sanglantes en 24 heures. Tension artérielle au Pachon 15-7. Pas de céphalée, pas d'œdèmes. La malade salive abondamment, haleine très fétide, développement rapide d'une stomatite ulcéreuse intense.

Le 3 novembre : Anurie complète. Un sondage vésical ramène 10 cc. d'urines hématiques.

La recherche du mercure dans ces urines par le procédé de Merget est franchement positive.

Traitement : révulsion lombaire, eau lactosée, badigeonnage des ulcérations buccales avec de l'arsénobenzol. Injection intramusculaire de 4 cc. de soufre colloïdal.

Le 4 novembre : La malade a uriné spontanément 250 cc. d'urines encore teintées de sang.

A partir de ce moment, continuation du seul traitement par les injections quotidiennes de soufre colloïdal.

Le 5 novembre : 300 cc. d'urines claires. La présence du mercure y est encore décelée par la réaction de Merget.

A partir de cette date, la diurèse va en s'accroissant chaque jour.

Une analyse d'urines le 7 novembre, montre la reprise de l'élimination uréique.

A la fin de novembre, la malade, complètement rétablie, quitte l'hôpital. Elle avoue à ce moment qu'elle a subi des injections intra-utérines de sublimé.

OBSERVATION III.

(Observation publiée par le Professeur CARLES et le Docteur François LEURET, Médecins des hôpitaux de Bordeaux, *Bulletin de thérapeutique*, 1931).

P..., soldat de 2^e classe, est montré au médecin-chef du secteur. Cet homme, couvert de pediculi pubis, a eu recours aux conseils d'un camarade pour s'en débarrasser. Sur avis reçu, il a acheté un grand pot d'onguent napolitain plus efficace, lui a-t-on dit, que l'onguent gris, et trois jours de suite, il a fait des frictions prolongées non seulement de la région pubienne, mais, pour plus de sûreté, de l'abdomen et des cuisses et il a gardé la pommade appliquée toute la nuit. Il a été radicalement débarrassé de ses pediculi, mais a gagné une intoxication mercurielle intense.

Quand on le montre au Professeur Carles, huit jours après le début de ces événements, il présente une salivation et une stomatite intenses, une néphrite aiguë avec oligurie, presque anurie, les urines se coagulent en masse par la chaleur dans le tube à essai et surtout des phénomènes d'artérite du côté des deux membres inférieurs, faisant redouter de la gangrène étendue à bref délai.

M. le Professeur Carles conseille au médecin traitant : sérum glucosé en Murphy, matin et soir, et trois injections par jour de 2 cc. de soufre colloïdal.

En trois, quatre jours, la diurèse progressivement s'est rétablie, la stomatite a rétrocedé et surtout les signes si inquiétants d'artérite se sont peu à peu amendés... On continue chaque jour une seule injection de soufre colloïdal; et, un mois après, cet homme est envoyé en congé.

Ces quelques observations nous montrent l'action rapide du soufre colloïdal, qui rétablit en peu de jours la diurèse, guérit la stomatite, élève le nombre des hématies, des leucocytes, et conduit promptement à la guérison.

II. — Expériences.

Nous nous sommes efforcé d'étudier expérimentalement l'action du soufre colloïdal, chez des animaux intoxiqués par des fortes doses de mercure; là également les phénomènes observés concordent avec les précédents enregistrés dans le domaine clinique.

EXPÉRIENCE I.

Notre première expérience porte sur trois chiens A, B et C, jeunes, de même race et sensiblement de même âge.

Tous trois absorbent dans leur repas des doses de sublimé proportionnelles à leur poids. A et B reçoivent en outre des injections de soufre colloïdal.

Les 7, 9, 13, 15 et 18 novembre, les chiens A et B absorbent

50 milligrammes de sublimé et reçoivent une injection sous-cutanée de 0 cc. 5 de soufre colloïdal dans le flanc. C absorbe également chaque fois 43 milligrammes de sublimé. Ce qui correspond pour chacun à une dose de 3 mg. 3 de sublimé par kilo.

Le 20 novembre, aucun phénomène ne s'étant manifesté, nous augmentons la dose de mercure et simultanément celle de soufre colloïdal. C'est ainsi que les chiens A et B reçoivent chacun 75 milligrammes de sublimé dans leur pâtée et une injection de 0 cc. 75 de soufre colloïdal pour A et 0 cc. 5 pour B. C, lui, reçoit 65 milligrammes de sublimé; ce qui fait une dose de 5 milligrammes de sublimé par kilo.

Cinq jours après, le 25 novembre, A et B semblent avoir beaucoup maigri. Nous les pesons : A a perdu 1 kg. 900; B, 1 kg. 600; C, 1 kg. 300.

Mais alors que A et B ne manifestent aucun trouble, C ne mange plus toute sa ration qu'il avalait auparavant gloutonnement; il reste triste dans un coin et a quelque difficulté à bouger.

Nous poursuivons l'intoxication en donnant ce même jour 15 centigrammes de sublimé à A et à B et 0 cc. 75 de soufre colloïdal à A, 0 cc. 5 à B, et 13 centigrammes de sublimé à C, ce qui fait une dose de 1 centigramme de sublimé par kilo.

Le 27 novembre, état sensiblement stationnaire des trois animaux. A et B reçoivent 30 centigrammes de sublimé, plus pour A 0 cc. 75 de soufre colloïdal, et pour B 1 cc. 5. C, lui, absorbe 26 centigrammes de sublimé, c'est-à-dire une dose de 2 centigrammes par kilo.

Le 29 novembre, A et B sont nettement amaigris, les yeux très brillants semblent fiévreux. Pas de salivation anormale, conservation de l'appétit.

A a encore perdu 1 kg. 200 et B 800 grammes. Quant à C, il est très affaibli; il présente une diarrhée sanguinolente, a perdu l'appétit, la salivation est nettement plus abondante que normalement, il a maigri de 1 kg. 400.

Nous nous contentons de faire à A 0 cc. 75 de soufre colloïdal et à B 0 cc. 5, à C, rien.

Le 2 décembre : Nous continuons l'intoxication en donnant à A

et B 25 centigrammes de sublimé et en leur faisant respectivement 0 cc. 75 et 0 cc. 5 de soufre.

A C, qui ne mange presque plus, nous mettons dans très peu d'aliment 22 centigrammes de sublimé; mais nous n'avons pas la certitude qu'il les a absorbés.

Le 4 décembre : A et B présentent des phénomènes d'intoxication évidents : diarrhée entremêlée de filets de sang, mais l'appétit est complètement conservé; ils se déplacent sans la moindre difficulté.

Nous leur faisons, à A 0 cc. 75 de soufre et à B 0 cc. 5.

C, très abattu, ne mange rien, ne se tient plus sur ses pattes, diarrhée sanguinolente, sialorrhée.

Le 7 décembre : A et B ont encore maigri; ils ont toujours de la diarrhée mêlée de sang; mais état général assez satisfaisant, se tiennent bien sur leurs pattes, ne bavent pas et mangent.

Nous administrons à A 0 cc. 75 de soufre colloïdal; à B, 0 cc. 5.

C présente toujours de la diarrhée qui est presque exclusivement constituée de glaires sanguinolentes; il bave abondamment, reste couché dans son coin, ne prend plus rien.

Le 8 décembre : Etat stationnaire pour les trois animaux. Nous faisons encore à A 0 cc. 75 de soufre colloïdal et à B, 0 cc. 5.

Le 9 décembre : Pour A et B la diarrhée est moins glaireuse, plus de filets de sang, à peine quelques traces visibles macroscopiquement, mangent de très bon appétit, pas de gingivite apparente, marchent sans aucune difficulté; sont cependant très amaigris, surtout le chien A.

C est trouvé mort le matin.

Nous sacrifions le chien A, qui a subi des doses de soufre colloïdal les plus élevées, à l'aide de 5 cc. de chloroforme injectés dans une veine de la patte : mort instantanée.

Nous faisons l'autopsie de ces deux animaux, comparons les divers organes macroscopiquement et faisons des frottis de sang. Nous prélevons un fragment de foie, pancréas, rate, glande salivaire, rein, estomac, intestin, poumon, pour en faire un examen microscopique.

Le 10 décembre et dans les jours suivants, nous faisons au chien B 0 cc. 25 de soufre colloïdal.

Le 14 décembre, le survivant, qui n'a plus reçu de mercure depuis le 2 décembre et chez qui la diarrhée avait à peu près disparu, se met à présenter des symptômes d'intoxication, marqués par de la diarrhée avec quelques filets de sang, mais peu abondante. Nous continuons nos injections de soufre colloïdal, et les jours suivants la diarrhée disparaît; le chien se rétablit peu à peu.

EXPÉRIENCE II.

Nous avons repris cette même expérience sous une autre forme; il s'agit, cette fois, de deux chiens de même race et sensiblement de même poids : C et D.

Le 6 janvier 1932, nous faisons absorber à chacun, dans leurs aliments, la dose de 1 gramme de sublimé.

Dix à quinze minutes après, les deux animaux présentent des vomissements d'abord alimentaires, puis séro-sanguinolents.

A ce moment nous faisons au chien C une injection de 0 cc. 75 d'une solution de soufre colloïdal.

Le lendemain, les deux chiens sont très abattus; tous deux ont une diarrhée glaireuse mêlée de traces de sang, et présentent une salivation très abondante. Nous injectons à C 0 cc. 75 de soufre colloïdal.

Le 8 janvier : Etat à peu près stationnaire des deux animaux, toutefois la sialorrhée est moins marquée chez C et il semble qu'il en est de même quant à la diarrhée; nous lui injectons de nouveau 0 cc. 75 de soufre colloïdal.

Les 9, 11, 12 et 13 janvier, les deux animaux présentant toujours les mêmes symptômes, nous continuons d'injecter à C 0 cc. 75 de soufre colloïdal chaque fois.

Le 15, D est trouvé mort. C est toujours très abattu, ne se lève pas, la diarrhée semble moins sanguinolente. Pendant les deux semaines qui suivent nous allons continuer de lui faire presque chaque jour 0 cc. 75 de soufre colloïdal. Pendant ce temps il mange de plus en plus et semble définitivement se rétablir.

CHAPITRE III

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

Nous croyons pouvoir déduire de ces expériences :

1° Que les propriétés thérapeutiques du soufre colloïdal, dans les cas d'intoxication mercurielle, sont tout à fait indéniabiles;

2° Que le soufre colloïdal doit être employé à une dose relativement considérable; nous notons en effet de 0 cc. 5 à 0 cc. 75 tous les deux jours, parfois même tous les jours, pour des animaux de 15 kilos, ce qui correspondrait à des doses de 2 à 3 cc. tous les deux jours, même tous les jours, pour un homme de 60 kilos;

3° Que le soufre colloïdal est un médicament toxique qui, absorbé à trop forte dose, entraîne de son côté des phénomènes d'intoxication et un amaigrissement marqué.

Il nous suffit, en effet, de reprendre le début de nos expériences, et nous constatons que, les trois chiens recevant des doses légères de mercure qu'ils semblent très bien supporter, les deux soumis aux injections de soufre colloïdal, A et B, maigrissent plus rapidement que le troisième C; et que des deux premiers, A qui a reçu les plus fortes doses de soufre colloïdal, a maigri le plus.

Au bout des deux premières semaines nous avons noté, en effet, pour A une perte de poids de 1 kg. 900; pour B, de 1 kg. 600; pour C, de 1 kg. 400. De plus, pendant toute la durée des expériences, A a continuellement maigri dans des proportions plus considérables que B.

Nous nous croyons donc autorisé à penser qu'il existe une

dose thérapeutique optima de soufre colloïdal, probablement élevée, en rapport avec la dose de toxique, dans le cas présent de mercure, absorbée par l'organisme; il faut s'efforcer de ne pas la dépasser, sauf dans les cas très graves, au risque d'ajouter une seconde intoxication à l'intoxication mercurielle déjà existante.

De plusieurs autres expériences faites, d'une part, sur des chiens, d'autre part, sur des grenouilles, nous avons trouvé, d'une façon constante, que le soufre colloïdal provoquait une hyperleucocytose marquée.

Nous reviendrons plus loin sur ces constatations quand nous discuterons du mode d'action du soufre colloïdal dans l'intoxication mercurielle.

Comme conclusion à toutes ces observations cliniques et expérimentales, nous pouvons écrire que le soufre colloïdal, découvert par Maillard, est la forme de choix de la médication sulfurée; elle est appelée à remplacer toutes les autres, en raison de son activité particulière et de sa régularité d'action. Dans les accidents d'hydrargyrisme, le soufre colloïdal guérit en quelques jours les stomatites et autres manifestations des lésions du tube digestif, même graves, provoquées par l'abus du mercure.

De plus, il constitue un adjuvant précieux du traitement mercuriel dans la syphilis.

DEUXIÈME PARTIE

Comment agit le soufre colloïdal.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSITION DU SUJET

Nous nous sommes demandé par quel mécanisme le soufre, et en particulier le soufre colloïdal, pouvait ainsi agir d'une façon souvent si heureuse dans les cas d'intoxication mercurielle.

Ce problème, nous n'avons pas la prétention de le résoudre; qu'il nous soit simplement permis d'émettre quelques hypothèses à ce sujet, suggérées par nos observations, nos lectures et nos propres expériences. Nous abordons, en effet, ici, des branches particulièrement délicates et ardues touchant à la médecine : la chimie biologique, la physiologie.

Théoriquement, le soufre colloïdal comme tout autre médicament antidote peut exercer son action bienfaisante en agissant soit directement sur le toxique, soit sur l'organisme.

Sur le toxique : il peut neutraliser son action, en s'y combinant pour donner un sulfure, en favoriser l'élaboration de composés moins vulnérables (action catalytique du soufre colloïdal).

Sur l'organisme : son action peut s'effectuer de bien des façons : il peut augmenter la résistance, les moyens de défense de celui-ci (action stimulante du soufre colloïdal sur l'organisme et la leucocytose); aider à la réparation des tissus lésés par le toxique (rôle trophique du soufre), agir enfin par un phénomène que nous pourrions rattacher à la phylaxie.

Nous allons examiner tour à tour chacune de ces éventualités.

CHAPITRE II

L'ACTION CURATIVE DU SOUFRE COLLOIDAL DANS LES EMPOISONNEMENTS PAR LE MERCURE EST-ELLE DUE A LA FORMATION DE SULFURE DE MERCURE ?

A cet effet, nous avons d'abord cherché ce qui se passait *in vitro*.

Nous avons mis en présence, dans trois verres à expérience, une solution de soufre colloïdal et une solution d'un sel de mercure : le sublimé; dans le premier verre, le milieu est légèrement acide, dans le second il est alcalin et dans le troisième neutre.

Au bout de plusieurs jours, dans aucun de ces verres nous n'avons pu déceler de sulfure de mercure.

Nous avons recommencé l'expérience en substituant au sublimé du cyanure, puis de l'iodure de mercure; nous nous sommes servi tantôt d'acide organique (acide acétique), tantôt d'acide minéral (acide chlorhydrique) pour acidifier le milieu, mais ce fut en vain.

Ces mélanges filtrés, injectés après plusieurs jours à différentes grenouilles, produisent sensiblement les mêmes phénomènes d'intoxication que deux injections simultanées de sublimé et de soufre colloïdal faites à deux pattes différentes.

Les réactions *in vitro* ne sont évidemment qu'une simple indication sur celles susceptibles de se passer dans l'organisme où intervient une foule de facteurs d'ordre vitaux, catalytiques et autres, pouvant donner des résultats bien différents.

Il nous paraît intéressant d'exposer rapidement ici, abs-

traction faite pour l'instant du soufre colloïdal, ce que devient dans l'organisme le mercure ingéré, et de retracer les différentes phases de l'intoxication mercurielle déjà décrites par de nombreux auteurs.

Dans l'intoxication mercurielle aiguë type, on observe d'abord une première phase qui commence aussitôt après l'ingestion du produit toxique : c'est la phase dite d'expulsion digestive. Une grande partie du mercure ingéré est rejetée presque aussitôt par les vomissements, puis par les matières fécales sous la forme de sulfure noir de mercure. Ces premiers accidents persistent de deux à trois jours en général, puis s'atténuent et peuvent même disparaître complètement.

Nous entrons alors dans une deuxième période, la période d'accalmie; tous les symptômes précédents ont, sinon disparu, du moins diminué d'intensité; elle est caractérisée par un état d'euphorie et un retour apparent à la santé; cette période coïncide parfois avec une polyurie considérable; elle dépasse rarement quarante-huit heures.

Puis vient la période dite de diffusion toxique; les symptômes du début font un retour offensif avec plus ou moins d'intensité, suivant qu'ils doivent se terminer par la mort ou la guérison. Si la mort doit survenir, les accidents digestifs se reproduisent avec leur intensité première aggravés par le cortège des symptômes généraux : facies pâle et grippé, irrégularité et rapidité du pouls, disparition de la sensibilité, prostration, état syncopal, anurie, etc.

Quant à ce qu'il advient du mercure, nous venons de voir qu'une grande partie est éliminée par les vomissements et les matières fécales; le reste serait absorbé par la muqueuse gastrique et surtout par l'intestin grêle. De là le sel passe dans la circulation générale où, d'après les auteurs, une partie se fixe sur les tissus de l'organisme et particulièrement sur les leucocytes, une autre partie étant éliminée par les reins et les glandes salivaires. A ce sujet nous rappellerons les travaux du Professeur J. Carles et également ceux

du Professeur Barthe, de la Faculté de Bordeaux, qui démontrèrent que le mercure provoque une hyperleucocytose dans l'organisme et se fixe sur les leucocytes qu'il altère. Ces auteurs retrouvèrent à plusieurs reprises des traces de mercure dans le pus d'abcès de fixation pratiqués chez des intoxiqués par ce métal.

Nous reviendrons plus loin sur l'interprétation que donnent les auteurs à la phase dite de diffusion toxique, et en déduirons, partant de ces théories, un rôle important du soufre colloïdal dans cette période.

A. — Y A-T-IL FORMATION DE SULFURE DE Hg DANS LE TUBE DIGESTIF ?

De ce qui précède, pour le moment, retenons le fait, démontré expérimentalement par plusieurs auteurs, à savoir que le mercure s'élimine, en partie, très rapidement, par les fèces, sous la forme de sulfure noir.

Comment se forme ce sulfure noir de mercure, où prend-il naissance dans l'organisme ?

Les chimistes nous apprennent que le sulfure de mercure s'obtient *in vitro*, par l'action de l'hydrogène sulfuré (H^2S) sur un sel de mercure, dans certaines conditions.

Nous venons de voir que le sulfure de mercure apparaissait dès le lendemain dans les selles des malades; il s'est donc formé dans le tube digestif et probablement dans le gros intestin, lieu d'élection des fermentations organiques, qui donnent naissance à des quantités notables d' H^2S . Et maintenant une question intéressante se pose, à savoir si le soufre colloïdal ingéré ou injecté par voie sous-cutanée est susceptible d'engendrer dans le tube digestif de l'hydrogène sulfuré. Pour y répondre, rapportons-nous aux expériences de MM. Pierry et Bonnamour, qui, administrant à des animaux de fortes doses de soufre colloïdal, notèrent, peu de temps après, un important dégagement d'hydrogène sulfuré

par les voies respiratoires et trouvèrent de façon constante de l' H^2S libre dans le sang des jugulaires de ces animaux, l'hydrogène sulfuré étant la seule forme sous laquelle le soufre devient assimilable.

Le soufre colloïdal est donc susceptible de se transformer rapidement en H^2S dans les différentes parties de l'organisme et collaborer ainsi dans le tube digestif à l'élaboration du sulfure de mercure.

A ce point de vue le soufre colloïdal jouirait, dans cette première phase de l'intoxication mercurielle, des mêmes propriétés que les eaux sulfureuses naturelles qui étaient jusqu'ici préconisées dans ces accidents. Nous savons, en effet, que les eaux sulfureuses naturelles contiennent de 2 à 8 centigrammes de sulfures par litre. Ces sulfures se décomposant également rapidement en H^2S au contact des liquides de l'organisme, en particulier des sucs digestifs.

Mais l'inconvénient des eaux minérales sulfureuses et ce qui leur fait, entre autres, une infériorité sur toutes les préparations de soufre colloïdal, c'est qu'elles ne sont réellement efficaces que prises au griffon, que leurs cures saisonnières ne sont pas à la portée de tous, et qu'enfin, en dehors des stations, le transport de ces eaux particulièrement instables les prive de leur efficacité.

Nous pouvons donc résumer le rôle thérapeutique du soufre colloïdal dans cette première phase de l'intoxication mercurielle en disant qu'il se transforme rapidement après son introduction dans l'organisme en H^2S et contribue sous cette forme à la transformation du sel de mercure nocif en sulfure noir bien moins toxique et insoluble.

Mais est-ce seulement dans le tube digestif que le soufre colloïdal peut engendrer, après sa transformation; en H^2S du sulfure de mercure ?

Nous avons vu que le mercure se localise au bout de quelques temps sur les différentes cellules de l'organisme, et parmi celles-ci ce sont celles du rein, du foie, du tissu musculaire, et les leucocytes qui sont les plus éprouvées.

B. — Y A-T-IL FORMATION DE SULFURE DE Hg AU SEIN DES TISSUS ?

Or, d'autre part, l'hydrogène sulfuré passe dans le sang et il est probable que, de là, il passe dans les tissus; aussi avons-nous été amené à rechercher la formation de sulfure noir de mercure au sein des tissus.

A ce sujet, n'ayant trouvé aucun renseignement dans les ouvrages que nous avons étudiés, nous nous contentons de rapporter nos propres expériences.

Nous avons fait des coupes microscopiques sur les organes des chiens et grenouilles soumis aux injections simultanées de sublimé et de soufre colloïdal, lors des expériences de la première partie.

Ces coupes, faites au microtome aussi minces que possible et suivant la technique habituelle, ne nous ont jamais permis, malgré toute présomption, de déceler de sulfure de mercure dans quelque organe que ce fût : rein, foie, rate, muscles, sang (globules blancs).

Toutefois, malgré ces expériences probablement rendues contradictoires avec nos présomptions, par un défaut de technique, nous persistons à croire à la formation de sulfure de mercure au sein des tissus. Nous n'en voulons comme argument que l'analogie du mercure et de l'arsenic qui, dans ces conditions, donne du sulfure noir d'arsenic.

CHAPITRE III

LE SOUFRE COLLOÏDAL EXERCE UNE ACTION CURATIVE DIRECTE SUR L'ORGANISME INTOXIQUE . PAR LE MERCURE

A. — LE SOUFRE COLLOÏDAL AGENT CATALYSEUR..

Et d'abord, agit-il comme catalyseur ?

Ici le sujet devient très complexe et n'est plus de notre compétence; bornons-nous à signaler les propriétés catalytiques très importantes du soufre colloïdal; cela nous permet d'imaginer de nombreuses réactions chimiques au sein de l'organisme, pouvant aboutir à la formation de composés organiques mercuriaux moins toxiques. Le soufre, en outre, donne lieu à des phénomènes d'oxydo-réduction incessants susceptibles de transformer le sel de mercure, et apparaît comme un puissant mobilisateur d'oxygène et un précieux excitant des combustions organiques. D'autre part, le soufre colloïdal étant formé, nous l'avons vu, d'une suspension de fins granules, les mycelles, acquiert, de ce fait, des propriétés physiques particulières. Ces granules possèdent, en effet, des charges électriques spéciales qui confèrent à ce médicament une action excitatrice et catalytique remarquable.

C'est par une telle excitation due à leurs charges électriques qu'on explique généralement aujourd'hui l'effet des métaux colloïdaux sur l'organisme, bien que ceux-ci, comme l'or, l'argent, le platine, à l'inverse du soufre, ne puissent en rien contribuer par eux-mêmes à la régénération des tissus. Le soufre colloïdal joint donc à ces propriétés catalytiques et excitatrices des colloïdes une action trophique.

B. — LE SOUFRE COLLOÏDAL AGENT LEUCOPOÏÉTIQUE.

Cette autre propriété qu'ont les colloïdes, en général, de stimuler la leucocytose est bien connue; nous-même, dans nos expériences, avons à plusieurs reprises remarqué que les injections de soufre colloïdal produisaient, rapidement de l'hyperleucocytose chez nos animaux en expérience.

En quoi cette hyperleucocytose est-elle susceptible d'atténuer les accidents d'hydrargyrisme ? Nous avons vu qu'à la Faculté de Bordeaux, le Professeur J. Carles, d'une part, et le Professeur Barthe, d'autre part, avaient démontré expérimentalement et prouvé cliniquement, par des abcès de fixation chez ces intoxiqués, que les leucocytes s'imprégnaient de mercure.

Grâce à ce phénomène, la quantité de toxique libre est d'autant diminuée dans le milieu intérieur. Cette quantité de mercure, en quelque sorte mise en réserve, sera d'autant plus importante que les leucocytes seront plus nombreux, et les accidents morbides en seront ainsi d'autant atténués.

Le mercure également produit dans l'organisme de l'hyperleucocytose, mais ne doit-on pas voir là justement une réaction de défense de l'organisme que le soufre colloïdal vient encore renforcer ?

Si nous nous reportons aux différentes phases de l'intoxication mercurielle aiguë étudiées plus haut, nous trouvons la phase dite de diffusion toxique; cette phase a été interprétée, par les auteurs que nous venons de mentionner, de la façon suivante : « Pendant un temps plus ou moins long, suivant leur degré de résistance, les leucocytes tolèrent cette infiltration mercurielle; quand les lésions du tube digestif commencent à se réparer, cette tolérance existe, et le malade paraît entrer en convalescence. Mais le mercure ne tarde pas à désorganiser le globule blanc qui laisse alors diffuser dans tout l'organisme, dans tous les viscères, le poison qu'il n'est plus capable de retenir; éclatent à ce moment, avec une soudaineté foudroyante, les symptômes généraux de la troisième période, la période dite de diffusion toxique. »

C. — LE SOUFRE COLLOÏDAL AGENT TROPHIQUE.

Il semble donc que l'on arriverait à enrayer cette période de diffusion toxique si on pouvait augmenter la résistance des leucocytes. C'est précisément ce but, entre autres, qu'on se propose en faisant appel à la médication par le soufre colloïdal. Les travaux de Loeper particulièrement sont assez édifiants sur le rôle trophique du soufre colloïdal pour ne pas douter que ce médicament puisse agir bien utilement dans ce sens : à savoir augmenter la résistance des leucocytes et par là-même leur tolérance pour le mercure.

Nous savons que le mercure lèse rapidement et profondément les différents tissus de l'organisme. Le rein, le foie et le tube digestif sont particulièrement lésés. Nous avons, en effet, trouvé, lors de l'examen microscopique des organes de chiens intoxiqués par le mercure, des lésions de néphrite aiguë avec infarctus, de nombreux foyers hémorragiques dans le foie, le poumon, et, par endroits, une nécrose des cellules épithéliales de l'estomac avec foyers hémorragiques multiples.

Si nous comparons ces coupes avec celles des autres animaux de même âge, ayant reçu les mêmes doses de mercure, dans les mêmes conditions, mais ayant été en outre soumis aux injections de soufre colloïdal, nous trouvons que ces dernières présentent des lésions bien moins accusées; et ceci, nous l'avons constaté d'une façon particulièrement évidente pour les tissus rénaux et hépatiques.

Le soufre colloïdal, grâce à ce rôle trophique dont nous venons de parler, n'a-t-il pas joué un grand rôle dans la réparation et la régénération de ces cellules mortifiées ?

D. — LE SOUFRE COLLOÏDAL STIMULANT DE LA FONCTION
THYPOPEXIQUE DU FOIE.

On est en droit également de se demander si le soufre colloïdal ne prendrait pas une part importante aux combi-

naisons chimiques qui se produisent dans le foie, et ne contribuerait pas à l'amélioration des fonctions de cet organe.

En effet, le foie qui est le grand laboratoire d'épuration de l'organisme neutralise et élimine les poisons en les combinant au soufre grâce à une fonction très importante : la sulfo-conjugaison.

Cette fonction organique exige une grande dépense en soufre.

Mettre d'autre soufre à sa disposition, sous une forme facilement assimilable comme est le soufre colloïdal, ne serait-ce pas augmenter son activité et favoriser la formation de sulfo-conjugués dans lesquels entrerait le mercure ?

L'existence de ces derniers composés n'a jamais été prouvée, mais est soupçonnée par plusieurs auteurs, et on connaît déjà quelques composés organiques mercuriaux.

E. — LE SOUFRE COLLOÏDAL AGENT PHYLACTIQUE.

Enfin, un dernier mode d'action possible du soufre colloïdal, dans l'intoxication mercurielle, mais ce dernier tout à fait hypothétique, ne pourrait-il être rattaché aux phénomènes de la « phylaxie » ?

Qu'entend-on par phylaxie ? En 1910, Billard a montré, par des expériences, que l'on pouvait, par des injections préalables de substances dites « protectrices », toxiques ou non, mettre un organisme à l'abri de l'atteinte d'une nouvelle substance toxique. C'est à ce mécanisme que Billard a donné le nom de phylaxie.

Dans le cas présent, le soufre colloïdal jouerait le rôle de substance « protectrice », protégeant l'organisme contre la substance toxique : le mercure. Or, nous venons de voir que la substance protectrice doit être introduite préalablement dans l'organisme, ce qui n'est pas le cas dans l'intoxication qui nous occupe, où le soufre colloïdal est prescrit une ou plusieurs heures après l'ingestion du mercure.

Pour faire entrer l'action du soufre colloïdal dans le cadre

de la phylaxie, nous sommes amené à penser que ce médicament ne jouerait le rôle de substance protectrice que pour la phase dite de diffusion toxique, où le mercure est remis en circulation dans l'organisme.

Cette phase ne survient que plusieurs jours après l'absorption du mercure; elle est donc en général bien postérieure à la médication par le soufre, et alors rien ne s'oppose à ce que ce médicament puisse agir comme substance protectrice vis-à-vis de cette nouvelle invasion du mercure.

CONCLUSION

L'observation d'une part, l'expérimentation, d'autre part, nous révèlent le soufre colloïdal comme un excellent médicament, apprécié en particulier dans les cas d'intoxication mercurielle aiguë. Nous avons vu qu'il atténue les effets toxiques du mercure sur l'organisme, sans en diminuer nullement, pour cela, son efficacité thérapeutique (traitement de la syphilis par le sulphydrargyre, etc.).

Nous avons étudié ensuite les différents modes d'action possibles du soufre colloïdal : a) sur le mercure lui-même (formation de sulfure de mercure dans le tube digestif et dans les tissus, de sulfo-conjugués, etc.); b) sur l'organisme tendant à le protéger des manifestations toxiques souvent mortelles de ce métal (propriétés catalytiques, trophiques, excitatrices, leucopoïétiques... et peut-être phylactiques du soufre colloïdal).

Pour terminer, nous nous proposons de rappeler le traitement à suivre, basé sur le soufre colloïdal, pour combattre l'intoxication mercurielle aiguë.

Quand l'absorption du mercure s'est faite par la muqueuse vaginale, l'utérus, une plaie, par une injection, ou quand l'ingestion remonte à plusieurs heures, le médecin doit se borner à faire, le plus rapidement possible, des injections de soufre colloïdal à la dose de 1 cc. à 4 cc. 5 par jour, au début, pour ramener cette dose à 4 cc., puis 0 cc. 5 quand les accidents aigus s'amendent.

Il sera bon, en outre, de soutenir le cœur, le mercure s'attaquant rapidement à la fibre cardiaque.

Si le médecin est appelé dès l'ingestion du poison, son premier soin sera de faire évacuer le plus possible de la substance toxique; à cet effet, il fera absorber au malade de l'eau albumineuse ou du lait. Les sels de mercure forment, dans ces conditions, un précipité insoluble d'albuminate de mercure. Puis il favorisera l'élimination de cet albuminate de mercure par un vomitif ou mieux un lavage d'estomac. Ces premières précautions prises, il administrera au malade de 1 cc. à 5 cc. de soufre colloïdal par voie sous-cutanée tous les jours, puis tous les deux jours 1 cc., jusqu'à amendement complet des phénomènes toxiques.

Dans les cas désespérés, il sera indiqué de pratiquer les injections de soufre colloïdal, intraveineuses.

Il sera toujours prudent de surveiller le fonctionnement du cœur et avoir recours aux tonicardiaques. Enfin ce traitement sera bien complété par la formation d'un abcès de fixation et l'usage de boissons et de bains sulfureux, de sérum glucosé à la Murphy et par de la révulsion lombaire.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 30 novembre 1932.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- MAILLARD. — Action du soufre colloïdal sur le métabolisme sulfuré. Contribution à l'étude de la sulfoconjugaison. *C. R. Acad. des Sciences*, 1911, t. CXXXII, p. 1583.
- DUPRÉ. — Le soufre colloïdal (thion-hydrol) et ses applications thérapeutiques. *Journ. de méd. de Paris*, 1914, t. XXXIV, p. 331.
- TEIKES DE KELENFOLD. — Le soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques. Thèse Paris, n° 331, 1913-1914.
- MAILLARD et DAULOS. — A propos de l'introduction du soufre colloïdal dans l'organisme. *C. R. Soc. de biol.*, 21 déc. 1907.
- CAVADIAS (Alex.). — Contribution à l'étude du soufre colloïdal. *Journ. des prat.*, septembre 1917.
- DUHAMEL. — Une réaction biologique du soufre colloïdal. *Ann. des laborat. cliniques*, n° 3, 1919.
- MAILLARD (L.-C.). — Introduction du soufre colloïdal dans les échanges sulfurés de l'organisme. Contribution à l'étude de la sulfoconjugaison. *Journ. de phys. et pathogén.*, 1911, p. 809.
- CARLES (Jacques) et LEURET (François). — Traitement de l'intoxication mercurielle aiguë par le soufre. *Bull. de therap.*, 1931.
- MAILLARD (L.-C.) et ROBIN (Albert). — La nutrition sulfurée dans la thérapeutique. *Bull. de therap.*, 1913.
- CARLES (J.). — Les abcès de fixation dans le saturnisme. *Bull. gén. de therap.*, déc. 1908.
- BOUYEYRON. — Pour augmenter la tolérance et l'efficacité du traitement mercuriel dans la syphilis. *Gaz. des Hôp.*, 30 avril 1914.

- AUDUBERT. — Traitement de la syphilis par les injections mercurielles et les eaux sulfureuses à Luchon.
- CARNOT (Paul). — Traitement de l'intoxication mercurielle : miel soufré, eaux sulfureuses, bains sulfureux, 1925.
- CARLES (J.). — Les abcès de fixation et la localisation des poisons absorbés par les leucocytes. Réunion biologique, Bordeaux, févr. 1910.
- CARLES (J.) et ARNOZAN. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des médicaments. Rapport présenté au Congrès international de Budapest, août 1909.
- DUHAMEL et LÉPINAY. — Le soufre colloïdal : Propriétés biologiques. *Rev. de path. comp.*, n° 87, 1912.
- CARLES (J.). — Leucocytes et absorption des sels de plomb. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 21 févr. 1909.
- Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme. Vigot frères, édit., Paris, 1904.
- MARTINET. — Quand, pourquoi et comment il faut administrer le soufre colloïdal. *Presse médicale*, Paris, 1914.
- DOANE. — The treatment of bichloride of mercury poisoning. *Therapeutic gazette*, Détroit, 1924.
- SERGEANT et JANET. — Intoxication par le sublimé suivie de guérison. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1923, III, p. 1419.
- HOLM. — The use of sulphides in treatment of mercury poisoning. *Journ. Mich. M. Soc. Grands Rapids*, 1917.
- BARTHE (L.). — Toxicologie chimique.
- MERCIER. — La Phylaxie. *Presse médicale*, 1931.
- WITTE (G.). — Thèse de doctorat en pharmacie, Bordeaux, 1930.

